

УДК 616.36-003.826-053.2-084:615.244

А.Е. Абатуров¹, Т.А. Крючко², Е.Л. Кривуша¹, О.А. Пода² **Эффективность гепатопротекторной терапии** **бетаин-аргининовым комплексом «Бетаргин»** **при применении у детей с неалкогольной** **жировой болезнью печени**

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр
²ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Статья посвящена проблеме профилактики развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей с ожирением по алиментарно-конституциональному типу. Целью работы было изучение эффективности и безопасности использования бетаин-аргининового комплекса для нормализации основных метаболических процессов углеводного и жирового обмена у детей с ожирением с целью профилактики развития и прогрессирования стеатогепатоза. Под наблюдением находились 70 детей с избыточной массой тела. Проведен полный спектр клинических, лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих диагностировать НАЖБП на ранних стадиях развития. Детям с избыточной массой тела с целью профилактики развития НАЖБП в терапию включен бетаин-аргининовый комплекс «Бетаргин». Эффективность действия средства установлена на основании клинических, лабораторных и инструментальных исследований, проведенных после завершения терапии.

Ключевые слова: дети, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, бетаин, аргинин, гепатопротекторное действие, лечение.

Efficacy of hepatoprotective therapy with betaine-arginine complex «Betargin» in children with non-alcoholic fatty liver disease

A.E. Abaturv¹, T.A. Kryuchko², E.L. Krivusha¹, O.A. Poda²

¹SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnep
²HSEIU «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

The article is devoted to the problem of preventing the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children with obesity by the alimentary-constitutional type. The aim of the study was to study the efficacy and safety of using the betaine-arginine complex for normalizing the basic metabolic processes of carbohydrate and fat metabolism in children with obesity in order to prevent the development and progression of steatohepatitis. Under supervision were 70 children with excessive body weight. A full range of clinical, laboratory and instrumental studies has been carried out, which allow to diagnose NAFLD at early stages of development. Children with overweight with the purpose of preventing the development of NAFLD in the therapy included the drug «Betargin». The effectiveness of the drug is established on the basis of clinical, laboratory and instrumental studies conducted after the completion of therapy.

Key words: children, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, betaine, arginine, hepatoprotective action, treatment.

Ефективність гепатопротекторної терапії засобом «Бетаргін» при застосуванні у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки

О.Е. Абатуров¹, Т.О. Крючко², О.Л. Кривуша¹, О.А. Пода²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро
²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Статтю присвячено проблемі профілактики розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖБП) у дітей з ожирінням за аліментарно-конституційним типом. Метою роботи було вивчення ефективності та безпеки використання бетаїн-аргінінового комплексу «Бетаргін» для нормалізації основних метаболічних процесів вуглеводного і жирового обміну у дітей з ожирінням з метою профілактики розвитку і прогресування стеатогепатозу. Під спостереженням знаходилися 70 дітей з надлишковою масою тіла. Проведено повний спектр клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, що дозволяють діагностувати НАЖБП на ранніх стадіях розвитку. Дітям з надлишковою масою тіла з метою профілактики розвитку НАЖБП в терапію включений засіб «Бетаргін». Ефективність дії препарату встановлена на підставі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, проведених після завершення терапії.

Ключові слова: діти, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, бетаїн, аргінін, гепатопротекторна дія, лікування.

Введение

Согласно данным доклада Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованного в 2016 году, общемировая распространенность ожирения среди взрослого населения составляет около 13% (650 миллионов), а избыточной массы тела — 39% (1,9 миллиарда), в то время как в 1975 году было зарегистрировано только 105 миллионов больных ожирением. За последние три десятилетия количество больных детей, страдающих ожире-

нием, увеличилось более чем в 15 раз. Ожирение, возникшее в периоде детства, практически в 50% случаев в последующем принимает экстремальный характер. Учитывая разнообразную коморбидную патологию, ожирение давно перестало быть эндокринологической проблемой, являясь фактором риска заболеваний пищеварительной, сердечно-сосудистой и других систем организма, в связи с чем одной из глобальных медицинских проблем современного общества является профилактика

и лечение состояний, ассоциированных с ожирением, в частности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1,13].

В последние годы практически во всех развитых и развивающихся странах отмечается рост распространенности НАЖБП. В экономически развитых странах это заболевание занимает первое место в структуре хронических диффузных заболеваний печени у пациентов всех возрастных групп. Распространенность НАЖБП среди взрослых людей с нормальной массой тела составляет около 25%, а у лиц с избыточной массой тела она достигает 74–100%. Неалкогольная жировая болезнь печени встречается у 68% детей с ожирением. Учитывая высокий уровень распространенности данного заболевания, в 2002 году при Национальном институте диабета, заболеваний системы пищеварения и почек США (NIDDK) была создана организация по клиническому изучению НАЖБП NASH Clinical Research Network (NASH CRN; <https://medschool.ucsd.edu/som/medicine/divisions/gastro/research/labs/fatty-liver/research/patient-research/Pages/nash-crn.aspx>), состоящая из восьми клинических центров и Координационного центра данных [4,21].

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой дисметаболическое заболевание, морфологической основой которого является крупно- или мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Морфологически различают две формы НАЖБП: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Наличие гистологических признаков стеатоза в более чем 5% гепатоцитов печени является патогномоничным проявлением НАЖГ. Наличие стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов, воспаления и фиброза печени позволяет верифицировать диагноз НАСГ [7,16,20,21]. Необходимо отметить, что отсутствие своевременного лечения может стать основным фактором, способствующим трансформации НАЖГ в НАСГ [2,7].

Прогрессирование НАЖБП сопровождается формированием цирроза печени, и у 6% пациентов тяжесть заболевания становится показанием для трансплантации печени [5,18]. Наличие фиброза печени ассоциировано с высоким риском преждевременной смерти, и степень этого риска сопряжена с выраженностью фиброзирования ткани печени [9]. Цирроз на фоне НАСГ был зарегистрирован у детей уже в 6–8-летнем возрасте [29]. Naga Chalasani

и соавт. [7] считают, что развитие НАЖБП в детском возрасте высокоассоциировано с уменьшением продолжительности жизни.

Вне зависимости от возраста НАЖБП ассоциируется с абдоминальным типом ожирения, дислипидемией, инсулинорезистентностью и может быть одним из проявлений метаболического синдрома. Необходимо отметить, что развитие кардиоваскулярных осложнений НАЖБП несет основной риск преждевременной смерти.

Развитие НАЖБП является сложным и многофакторным процессом, реализация которого обуславливается совокупностью генетических, конституциональных, этнических, гендерных, диетических и многих других факторов. Наличие в семейном анамнезе НАЖБП, ожирения, сахарного диабета II типа значительно повышает риск развития НАЖБП у ребенка. Среди генетических факторов, ассоциированных с развитием НАЖБП, особое место занимают полиморфизмы генов *PNPLA3* и *TM6SF2* [3,10,22,24]. Полиморфизм *I148M* гена *PNPLA3* не только ассоциирован со степенью тяжести течения НАЖБП, но и предопределяет развитие гепатоцеллюлярной карциномы [11,23]. Исследования подтвердили, что SNP (rs738409) гена *PNPLA3* ассоциирован непосредственно с избыточной аккумуляцией липидов в ткани печени [25].

Наиболее значимыми диетическими факторами, способствующими развитию НАЖБП, является высококалорийное питание, избыточное потребление рафинированных углеводов [6,30].

У детей НАЖБП в большинстве случаев не имеет специфических клинических проявлений и чаще всего бывает случайной диагностической находкой во время обследования пациентов, имеющих сопутствующую коморбидную патологию [6,8]. Отсутствие специфических клинических и лабораторных маркеров обуславливает необходимость проведения целевого обследования детей с избыточной массой тела, направленного на идентификацию НАЖБП [19,23].

Соблюдение диеты, режима, физические нагрузки способствуют снижению уровня стеатоза, но не оказывают существенного влияния на регресс баллонной дистрофии печени, разрешение воспаления и фиброза печени [2,23]. Несмотря на высокий уровень распространенности НАЖБП, до настоящего времени не разработано патогномоничного медикаментозного лечения данного заболевания у детей, только представлены результаты исследований неко-

торых лекарственных средств при лечении НАСГ. Так, продемонстрирована клиническая эффективность применения витамина Е и пиоглиптона [26]. Особое внимание при лечении НАЖБП уделяется выбору антиоксидантных лекарственных средств, которые, учитывая, что оксидативный стресс и процессы перекисного окисления липидов определяют развитие НАЖБП, являются патогномоничным компонентом терапии стеатогепатоза и стеатогепатита. В последние годы получены данные о возможности применения бетаина в качестве эффективного антиоксидантного средства. Бетайн представляет собой триметильное производное глицина — триметилглицин, который является активатором синтеза фосфолипидов клеточных мембран и может функционировать как альтернативный донор метильных групп. Бетайн может возмещать дефицит S-аденозилметионина при осуществлении прямого метилирования фосфатидил-эаноламина. В экспериментальных исследованиях показано, что назначение бетаина способствует повышению внутрипечечной концентрации S-аденозилметионина, что предупреждает развитие стеатогепатоза и повреждение гепатоцитов, индуцированное диетой с высоким содержанием жиров [14,19].

В научно-практических изданиях появились данные о том, что применение бетаина у детей с НАЖБП способствует положительной клинической и морфологической динамике, однако эти исследования пока немногочисленны и не имеют достаточного уровня доказательности [19,25]. Экспериментальные исследования открывают перспективы использования других групп препаратов с антиоксидантными свойствами (витамина С, А, аргинина, N-ацетилцистеина) [14]. Дальнейшее изучение эффективности гепатопротекторного действия бетаина и аргинина при лечении заболеваний печени у детей и взрослых позволило бы расширить арсенал эффективной медикаментозной терапии НАЖБП.

На фармацевтическом рынке Украины бетаин-аргининовый комплекс представлен средством «Бетаргин» производства «Фарматис.С.А.С.» (Франция). «Бетаргин» представляет собой комбинацию двух натуральных аминокислот — аргинина (1 г) и бетаина (1 г) в виде раствора для перорального приема в ампулах, стиках и саше по 10 мл.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности использования бетаин-аргининового комплекса «Бетаргин» в схемах

применения у детей с ожирением с целью профилактики развития и прогрессирования НАЖБП.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе эндокринологического и гастроэнтерологического отделений КУ «Днепропетровская ГДКБ №1 ДОС», на базе гастроэнтерологического отделения Полтавской областной детской клинической больницы и на базе эндокринологического отделения Детской городской клинической больницы г. Полтавы в период с марта 2017 по январь 2018 года. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Основная группа (1 группа) была представлена 70 детьми в возрасте от 7 до 15 лет. Критериями включения в группу наблюдения, кроме возрастного аспекта, были также: наличие экзогенно-конституционального ожирения (ИМТ > 95 перцентиля), и/или незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз по данным биохимического анализа крови, и/или признаки стеатоза печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ) или по результатам транзиентной эластографии печени (ТЭ).

Контрольная группа (2 группа) была представлена 25 детьми соответствующего возраста с нормальной массой тела.

Группы были сопоставимы по возрасту и половому составу. Средний возраст пациентов с ожирением составил $13,72 \pm 0,85$ года, в группе контроля — $13,89 \pm 0,09$ года. Доля мальчиков в группе наблюдения составляла 55,5% (39 пациентов), девочек — 44,5% (31 пациент). В группу контроля были включены 14 мальчиков (56% наблюдений) и 11 девочек (44% наблюдений).

Диагноз «Ожирение по алиментарно-конституциональному типу» был поставлен детям группы наблюдения в соответствии с положениями приказа МЗ Украины №254 от 27.04.2006 «Про затвердження протоколу про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Данный тип ожирения мы диагностировали при увеличении массы тела ребенка за счет жировой ткани при значениях ИМТ > 95 перцентиля для данного роста, возраста и пола.

Всем детям проведено клинико-анамнестическое исследование, включавшее изучение анамнеза заболевания и анамнеза жизни, установление наследственной отягощенности по эндокринной патологии и заболеваниям пищеварительного тракта, прежде всего гепатобилиарной системы. Нами изучены особенности преморбидного фона, течения антенатального и неонатального периодов жизни, характера вскармливания на первом году жизни детей, проведено полное объективное обследование органов и систем детей обеих групп.

Учитывая, что одним из факторов риска развития НАЖБП и маркером неблагоприятного течения болезни является абдоминальный характер ожирения, всем детям, находящимся под нашим наблюдением, проведены антропометрические измерения: определение роста и массы тела, расчет ИМТ, измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), установление коэффициента соотношения ОТ/ОБ. Тип распределения подкожно-жирового слоя оценивали по показателю нормированной по росту окружности талии (ОТн): $ОТн = ОТ (см) / \text{рост} (см)$. При значениях ОТн, превышающих показатели 97-го центиля, констатировали абдоминально-висцеральный тип ожирения, при показателях менее данных значений — глютеофеморальный тип. Всем детям проведена биоимпедансометрия с использованием биоимпедансного анализатора для установления количества жировой ткани в килограммах и в отношении к общему весу (ЖМТ).

Всем детям, кроме стандартных общеклинических исследований, проведено определение основных биохимических показателей работы печени — гепатограммы (уровней АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, амилазы, общий уровень билирубина и его фракции).

Состояние липидного обмена оценивали по основным показателям липидтранспортной системы сыворотки крови. Исследование включало традиционное определение концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и расчета индекса атерогенности (ИА) по формуле Фридевальда [12].

Всем детям, участвующим в исследовании, проведено УЗИ органов брюшной полости с целью выявления ранних сонологических признаков стеатоза печени. В качестве основных диагностических признаков стеатоза пече-

ни при проведении УЗИ мы рассматривали: дистальное затухание сигнала, диффузную гиперэхогенность печени (признак «яркой печени»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками и выраженную нечеткость сосудистого рисунка печени [15].

У 37 детей с ожирением, после проведения УЗИ органов брюшной полости и определения наличия сонологических маркеров стеатогепатоза, с целью уточнения диагноза, была проведена ТЭ.

Учитывая цель проводимого исследования, все дети, страдающие ожирением, после завершения полного клинико-лабораторного и инструментального обследования принимали средство «Бетаргин» по 1 саше 2 раза в день, предварительно разводя содержимое саше в $1/2$ стакана воды. Рекомендованный курс приема составил три месяца.

Для проведения оценки эффективности средства «Бетаргин» детям, страдающим ожирением, через шесть месяцев после завершения курса лечения проводились контрольные клинические и лабораторно-инструментальные исследования, включающие определение основных антропометрических показателей, показателей функции печени, липидного и углеводного обмена. Кроме того, всем детям с экзогенно-конституциональным ожирением, которые получали средство «Бетаргин», повторно проводилось УЗИ органов брюшной полости, а некоторым детям — и контрольная ТЭ печени.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием статистических пакетов SPSS 17.0, Excell for Windows и STATISTICA с помощью IBM PC компьютера Pentium 4. Первичная обработка полученных результатов проводилась при помощи методов вариационной статистики. Для сравнения статистических совокупностей обследованных групп детей использовали двусторонний критерий Стьюдента при условии нормального распределения, а при распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Для установления наличия статистически значимой разницы между частотой встречаемости признака использовали точный тест Фишера.

Результаты исследований и их обсуждение

Изучение анамнеза жизни детей обеих групп проведено с целью установления основных преморбидных факторов, способствующих

формированию алиментарно-конституционального ожирения у детей и развитию НАЖБП как основной коморбидной патологии.

Нами установлено, что дети с ожирением достоверно реже находились на естественном вскармливании (41 ребенок — 59,8% случаев) на первом году жизни, и если получали грудное молоко, то продолжительность этого периода не превышала шести месяцев. Здоровые дети находились на естественном вскармливании в 88% случаях, длительность грудного вскармливания на первом году жизни у них была достоверно больше, чем у детей с ожирением, и в среднем составляла $10 \pm 0,3$ месяца. В анамнезе у детей, страдающих ожирением, значительно чаще отмечались явные дефекты вскармливания в виде раннего и непоследовательного введения прикорма (47% случаев), что было практически в два раза чаще, чем в группе детей с физиологическими показателями физического развития (26% случаев).

На момент обследования основные жалобы детей с ожирением были связаны с астено-невротическим синдромом. Чаще всего дети 1-й группы предъявляли жалобы на головную боль (48% девочек и 53% мальчиков) и повышенный аппетит (65% девочек и 59% мальчиков). У 18 детей 1-й группы периодические головные боли сочетались с эпизодами артериальной гипертензии, а 8 детей 1-й группы находились под наблюдением кардиолога с диагнозом «Артериальная гипертензия» и получали соответствующую терапию. Жалобы на повышенную утомляемость, потливость, раздражительность, конфликтность, беспокойный сон предъявлял практически каждый второй ребенок с ожирением. Среди детей 2-й группы жалобы, обусловленные наличием астено-невротического синдрома, отмечались значительно реже. Так, приступы головной боли, метеозависимость, утомляемость отмечены при опросе у семерых детей, не страдающих ожирением, что составляет 28% наблюдений.

У детей 1-й группы значительно чаще отмечались жалобы, связанные с проявлениями диспептического синдрома. Дети 1-й группы часто жаловались на тошноту (47 детей — 67,1% наблюдений), чувство тяжести и дискомфорта в правом подреберье, выраженный метеоризм (38 детей — 53% наблюдений), неприятный привкус во рту и стойкий запах изо рта (39 детей — 54% наблюдений). У некоторых детей с нормальной массой тела также отмечались подобные проявления диспепсии, однако регистрировались они значительно реже и преимущественно характеризовались периодическим чувством тяжести в правом подреберье, чаще после физической нагрузки или пищевой погрешности (у 9 детей контрольной группы — 36% наблюдений).

При физикальном обследовании у 23 детей 1-й группы (32,8% наблюдений) определялись признаки гепатомегалии разной степени со смещением нижней границы печени на 1–3 см ниже края реберной дуги, уплотнением края печени и болезненностью при пальпации. Среди детей с нормальной массой тела подобные изменения встречались вдвое реже — лишь у 4 (16%).

Средний показатель ИМТ у детей 1-й группы составил $30,21 \pm 0,05$ кг/м² (>97 перцентиля), что статистически достоверно ($t=4,78$; $p=0,000007$) отличалось от этого показателя в группе здоровых детей — $24,12 \pm 1,03$ кг/м² (<85 перцентиля).

Средний показатель ОТ у детей 1-й группы составил в начале исследования $95,17 \pm 5,89$ см, что достоверно отличалось от аналогичного показателя у детей контрольной группы $77,87 \pm 4,68$ см ($t=2,30$; $p=0,02$) (табл.1). Показатель соотношения ОТ/ОБ в группе детей с ожирением также был выше аналогичного показателя в контрольной группе, но статистически незначимо — $0,94 \pm 0,17$ против $0,75 \pm 0,01$ ($t=1,12$; $p=0,27$).

Дальнейший анализ полученных результатов показал, что наибольшее абсолютное значе-

Таблица 1

Клиническая характеристика детей, включенных в исследование

Показатель	Дети 1-й группы (n=70)	Дети 2-й группы (n=25)
Возраст, годы	$12,72 \pm 0,85$	$13,89 \pm 0,009$
Мальчики, % (n)	55,5 (39)	57,4 (14)
Девочки, % (n)	45,5 (31)	42,6 (11)
ИМТ, кг/м ²	$30,21 \pm 0,75^*$	$24,12 \pm 1,03$
Объем талии (ОТ), см	$95,17 \pm 5,89^*$	$77,87 \pm 4,68$
Соотношение ОТ/ОБ, см	$0,94 \pm 0,17$	$0,75 \pm 0,01$

Примечание: * — достоверность различий относительно показателей группы сравнения.

ние соотношения ОТ/ОБ определялось у детей 1-й группы, имеющих начальные признаки НАЖБП. Таким образом, можно предположить, что этот показатель является значимым маркером ранней диагностики НАЖБП. Полученные нами результаты совпадают с данными зарубежных исследователей, показавших, что дети с более высоким значением соотношения окружности талии и роста имеют более высокий риск развития НАЖБП (в среднем в 2,6 раза) [15,28].

Анализ показателей гепатограммы перед началом курса приема средства «Бетаргин» показал, что у детей 1-й группы значительно чаще отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз, чем у детей контрольной группы (табл. 2). Повышение уровня АлАТ регистрировалось у 48 (68,5%) детей основной группы, причем повышение АлАТ чаще отмечалось у мальчиков в возрасте от 12 до 15 лет с ИМТ>28. Показатели активности АсАТ превышали возрастные показатели у 41 (58,6%) ребенка, а сочетанное повышение печеночных трансаминаз АлАТ и АсАТ регистрировалось у 37 детей основной группы (52,8% наблюдений). Среди детей 2-й группы только у 5 пациентов отмечалось незначительное повышение уровня активности трансаминаз печени.

Средние показатели активности трансаминаз печени у детей 1-й группы достоверно превышали аналогичные показатели детей 2-й группы и составили: АлАТ (Ед/л) — $43,4 \pm 3,81$ Ед/л, АсАТ (Ед/л) — $48,9 \pm 5,1$ Ед/л ($t=4,82$; $p=0,000006$ и $t=4,06$; $p=0,0001$, соответственно). Показатели активности ферментов печени детей 2-й группы находились в пределах возрастной нормы: АлАТ (Ед/л) — $20,9 \pm 2,7$ Ед/л, АсАТ (Ед/л) — $24,0 \pm 3,4$ Ед/л.

Показатели гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, амилазы не имели различий между группами.

Исследование липидтранспортной системы сыворотки крови выявило высокую частоту встречаемости нарушения липидного обмена у детей 1-й группы. Гиперхолестеринемия (более 5,2 ммоль/л) определялась у детей 1-й группы в 17,5% наблюдений (7 мальчиков и 6 девочек), в то время как у детей контрольной группы этот показатель был повышен лишь в 6% наблюдений (2 детей) ($p<0,05$). Высокий уровень ТГ (более $1,4 \pm 0,09$ ммоль/л), являющийся независимым фактором атерогенного риска, был характерен для детей 1-й группы. Во 2-й группе детей повышение этого показателя выше физиологической нормы не регистрировалось ни у одного ребенка.

У детей 1-й группы средний уровень концентрации ЛПНП в сыворотке крови достигал погранично высокого значения ($2,86 \pm 0,1$ ммоль/л) при одновременном снижении уровня ЛПВП ($1,18 \pm 0,06$ ммоль/л). Необходимо отметить, что у 14 мальчиков и 9 девочек 1-й группы определялся значительно повышенный уровень концентрации ЛПНП (более 3,36 ммоль/л).

Известно, что для детей, страдающих ожирением, характерна сниженная толерантность к экзогенным липидам с развитием пролонгированной гиперлипидемической реакции [17]. Подобный характер дислипидемии ассоциирован с активацией процесса перекисного окисления липидов клеточных мембран, индуцирующих липотоксический стресс, который лежит в основе патогенеза НАЖБП. В связи с чем дислипидемию можно рассматривать в качестве своеобразного маркера НАЖБП [27]. Своевременная оценка характера дислипидемии у пациентов с НАЖБП разных возрастных групп и медикаментозная коррекция этого дисбаланса может существенно уменьшить риск развития кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных.

Таблица 2

Особенности биохимического анализа крови у детей до и после лечения

Показатель	Дети 1-й группы до лечения	Дети 1-й группы после лечения	Дети 2-й группы
Общий белок, г/л	$76,3 \pm 0,71$	$78,3 \pm 0,34$	$77,4 \pm 2,17$
АлАт, Ед/л	$43,4 \pm 3,81^{* \#}$	$27,2 \pm 1,55$	$20,9 \pm 2,7$
АсАт, Ед/л	$48,9 \pm 5,1^{* \#}$	$30,6 \pm 1,57$	$24,0 \pm 3,4$
ЩФ, Ед/л	$308,3 \pm 14,3$	$315 \pm 9,8$	$278,4 \pm 23,2$
ГГТП, Ед/л	$14,9 \pm 1,76$	$13,9 \pm 0,79$	$11,8 \pm 1,3$
Амилаза, Ед/л	$46,3 \pm 1,93$	$46,9 \pm 1,37$	$47,1 \pm 3,16$
Общий билирубин, мкмоль/л	$14,2 \pm 0,73$	$13,7 \pm 0,8$	$14,8 \pm 1,09$
Тимоловая проба, Ед	$3,17 \pm 0,14$	$3,07 \pm 0,07$	$2,48 \pm 0,2$

Примечание: * — достоверность различий относительно показателей группы сравнения; # — достоверность различий относительно показателей до и после лечения у детей основной группы.

По данным трансабдоминальной ультрасонографии у детей обеих групп были выявлены различные изменения, однако частота встречаемости и характер изменений в группах наблюдения имели различия. В 1-й группе наиболее часто определялась гепатомегалия, преимущественно за счет переднезадних параметров (43 ребенка), и неравномерная эхоструктура печени (37 детей). У 31 ребенка 1-й группы определялись сонологические признаки стеатогепатоза в виде диффузной мелкоочаговой неоднородности, гиперэхогенности паренхимы печени и нечеткого сосудистого рисунка.

Необходимо отметить, что сонологические признаки стеатогепатоза сочетались с повышенными уровнями активности трансаминаз печени.

У детей группы контроля при проведении ультрасонографии органов брюшной полости чаще определялись перегибы и деформации желчного пузыря (7 детей), признаки дисфункции желчного пузыря в виде увеличения размеров желчного пузыря (5 детей) и повышения эхогенности желчи (4 детей).

Оценка эффективности приема средства «Бетаргин» проводилась на основании анализа динамики клинических, лабораторных и инструментальных данных у детей 1-й группы до и после проведенного лечения.

Одним из наиболее важных клинических показателей положительной динамики после проведения терапии было улучшение самочувствия детей. Так, в группе детей, получивших полный курс лечения, уже через месяц терапии значительно реже регистрировались проявления астено-невротического синдрома. Дети реже жаловались на метеозависимость, эмоциональную неустойчивость, раздражительность. Жалобы на головные боли, общую слабость сохранялись лишь у каждого четвертого ребенка из группы (18 детей — 25,7% наблюдений), в то время как при первичном осмотре эти жалобы предъявляли 50% детей с ожирением.

Улучшение самочувствия детей после курса терапии подтверждалось также уменьшением частоты диспептических проявлений. Чувство тяжести в правом подреберье, тошнота, явления метеоризма после курса терапии продолжали беспокоить 25 детей, в то время как до лечения эти жалобы регистрировались у 47 детей.

Контроль основных показателей здоровья детей показал стойкую тенденцию к нормализации артериального давления у детей с ожирением на фоне сочетания модификации образа

жизни и приема препарата «Бетаргин». У детей, страдавших артериальной гипертензией и получавших гипотензивную терапию в сочетании с бетаин-аргининовым комплексом, на протяжении всего курса лечения не были зарегистрированы эпизоды резкого повышения артериального давления (гипертонические кризы), требующие срочной госпитализации и парентерального введения гипотензивных препаратов.

В процессе катamnестического наблюдения за детьми, получившими полный курс приема средства «Бетаргин», проведена оценка динамики нутритивного статуса детей. Наши исследования показали, что у большинства детей этой группы отмечалась положительная динамика в виде статистически значимого снижения и стабилизации массы тела, о чем свидетельствовало снижение показателя ИМТ у 31 (44,2%) ребенка. Лишь у 7 (10%) детей с избыточной массой тела через шесть месяцев после лечения отмечалась отрицательная динамика в виде повышения показателя ИМТ в динамике, у остальных детей из группы наблюдения отсутствовали достоверные различия показателя ИМТ до и после лечения.

Анализ динамики показателей гепатограммы после курса приема бетаин-аргининового комплекса показал достоверное снижение показателей активности печеночных трансаминаз у детей первой группы. Так, уровень АлАТ у детей с ожирением снижался до $27,2 \pm 1,55$ Ед/л после приема средства «Бетаргин», а активность АсАТ после курса лечения составляла $30,6 \pm 1,57$ Ед/л, что было достоверно ниже уровня аналогичных показателей до лечения ($t=3,94$; $p=0,0002$ и $t=3,43$; $p=0,0009$, соответственно) и приближалось к показателям физиологической возрастной нормы (табл. 2).

Кроме того, необходимо отметить значительное уменьшение абсолютного количества детей с изменением активности трансаминаз печени после лечения. На момент контроля результатов лечения сочетанное повышение уровня АлАТ и АсАТ сохранялось лишь у 9 детей 1-й группы (12,9% наблюдений). Как позитивную динамику можно также расценивать снижение абсолютных значений этих показателей в процессе лечения по сравнению с началом наблюдения.

Сравнение основных показателей липидного обмена у детей 1-й группы до и после курса приема средства «Бетаргин» позволило установить положительную динамику в коррекции дислипидемии у детей с ожирением. На момент

оценки эффективности проведенной терапии количество детей с гиперхолестеринемией и повышенным содержанием ТГ составило 7 человек, т.е. количество детей с гиперхолестеринемией уменьшилось почти вдвое. В результате проведенного лечения произошло достоверное снижение уровня ТГ, в среднем до $1,1 \pm 0,07$ ммоль/л ($t=2,63$; $p=0,01$), ЛПНП — до $2,51 \pm 0,09$ ммоль/л ($t=2,60$; $p=0,011$) и повышение содержания ЛПВП до $1,36 \pm 0,04$ ммоль/л ($t=2,50$; $p=0,014$) в сыворотке крови. Статистическая обработка результатов липидограммы детей групп сравнения показала отсутствие достоверных отличий показателей липидного комплекса у здоровых детей и у детей с ожирением, принимавших «Бетаргин».

Проведенное через пять месяцев после окончания лечения УЗИ органов брюшной полости показало отсутствие прогрессирования ультразвукографических признаков НАЖБП у детей 1-й группы. У абсолютного большинства детей нами отмечена положительная динамика состояния за счет нормализации размеров печени и регрессии признаков жировой инфильтрации печени. Признаки гепатомегалии при ультразвукографическом исследовании сохранялись лишь у 17 (24,2%) детей, т.е. частота встречаемости гепатомегалии уменьшилась в 2,5 раза от наблюдаемой до начала терапии (43 ребенка — 61,4% наблюдений). Частота обнаружения ультразвукографических изменений структуры печени у детей 1-й группы после завершения курса приема «Бетаргина» уменьшилась в 1,8 раза.

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали клинически значимое гепатопротекторное, антифибротическое, противовоспалительное и липотропное действие бетаин-аргининового комплекса «Бетаргин». На основании анализа результатов проведенной работы можно сказать, что применение средства «Бетаргин» в сочетании с соблюдением принципов модификации образа жизни является значимым фактором профилактики и предотвращения прогрессирования НАЖБП у детей с избыточной массой тела. Выявлена положительная динамика основных клинических синдромов заболевания в виде статистически достоверного уменьшения частоты встречаемости и интенсивности проявлений астено-вегетативного и дис-

пептического синдромов. У детей с начальными признаками НАЖБП применение бетаин-аргининового комплекса способствовало в короткие сроки сокращению размеров печени и тенденции к снижению выраженности стеатоза печени, что достоверно подтверждалось при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Полученные в ходе исследования результаты показали позитивное влияние средства «Бетаргин» на показатели функциональной активности печени, что проявлялось достоверным снижением активности ферментов печени, являющихся маркерами цитолиза и холестаза. Применение БЕТАРГИНА у детей с алиментарно-конституциональным ожирением способствовало выраженной коррекции основных показателей атерогенной дислипидемии, что может рассматриваться как фактор снижения риска развития кардиоваскулярных осложнений.

БЕТАРГИН при использованном режиме дозирования хорошо переносился детьми. Побочные эффекты в ходе нашего исследования не регистрировались.

Выводы

1. Основными группами риска по развитию НАЖБП являются дети с избыточной массой тела и с ожирением.

2. Скрининговая программа должна включать лабораторные исследования (показатели функции печени, липидного и углеводного обмена), а также инструментальные неинвазивные методы визуализации стеатогепатоза с целью определения показаний и своевременного проведения гистологического исследования печени для определения стадии заболевания, прогноза благоприятного или злокачественного течения болезни и назначения адекватной терапии.

3. Назначение средства «Бетаргин» в сочетании с мероприятиями по модификации образа жизни детям с избыточной массой тела и начальными признаками НАЖБП способствует профилактике прогрессирования заболевания. Применение «Бетаргина» у детей с избыточной массой тела и ожирением сопровождается уменьшением гепатомегалии, активности гепатоцитолиза и восстановлением экспорта липидов из ткани печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величко ВІ. (2011). Особливості епідеміології дитячого ожиріння в умовах півдня України. *Здоров'я ребенка*. 7:52—56.
2. Степанов ЮМ, Абатуров ОЕ, Завгородня НЮ, Скирда ІЮ. (2015). Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (II частина). *Гастроентерологія*. 2.56:58—67.
3. Anstee QM, Day CP. (2015). The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis*. 35.3:270—90. doi 10.1055/s-0035—1562947.
4. Araujo AR, Rosso N, Bedogni G et al. (2018). Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int*. Feb. 38.1:47—51. doi 10.1111/liv.13643.
5. Arrese M, Feldstein AE. (2017). NASH-RELATED CIRRHOSIS: AN OCCULT LIVER DISEASE BURDEN. *Hepatol Commun*. 1.2:84—86. doi 10.1002/hep4.1033.
6. Bush H, Golabi P, Younossi ZM. (2017). Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 9.4.6. pii: E48. doi 10.3390/children4060048.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 55.6:2005—23. doi 10.1002/hep.25762.
8. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. (2016). Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *Clemente. World J Gastroenterol*. 22.36:8078—93. doi 10.3748/wjg.v22.i36.8078.
9. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P et al. (2015). Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 61.5:1547—54. doi 10.1002/hep.27368.
10. Eslam M, George J. (2016). Genetic and epigenetic mechanisms of NASH. *Hepatol Int*. 10.3:394—406. doi 10.1007/s12072—015—9689—y.
11. Eslam M, Valenti L, Romeo S. (2018). Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 68.2:268—279. doi 10.1016/j.jhep.2017.09.003.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 18.6:499—502. PMID: 4337382.
13. Greydanus DE, Greydanus DE, Agana M, Kamboj MK et al. (2018). Pediatric obesity: Current concepts. *Dis Mon*. 64.4:98—156. doi 10.1016/j.disamonth.2017.12.001.
14. Jacobs RL, van der Veen JN, Vance DE. (2013). Finding the balance: the role of S-adenosylmethionine and phosphatidylcholine metabolism in development of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 58.4:1207—9. doi 10.1002/hep.26499.
15. Jolliffe CJ, Janssen I. (2007). Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *J Am Coll Cardiol*. 49.8:891—8. doi 10.1016/j.jacc.2006.08.065.
16. Khoonsari M, Mohammad Hosseini Azar M, Ghavam R et al. (2017). Clinical Manifestations and Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Iran J Pathol*. Spring. 12.2:99—105.
17. Lewis JR, Mohanty SR. (2010). Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Dig Dis Sci*. 55.3:560—78. doi 10.1007/s10620—009-1081-0.
18. Lin MS, Lin TH, Guo SE et al. (2017). Waist-to-height ratio is a useful index for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a secondary data analysis. *BMC Public Health*. 17.1:851. doi 10.1186/s12889-017-4868-5.
19. Nobili V, Donati B, Panera N et al. (2014). A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 58.5:632-6. doi 10.1097/MPG.0000000000000279.
20. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. (2017). Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 5.4:384—393. doi 10.14218/JCTH.2017.00013.
21. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER et al. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 23.47:8263—8276. doi 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
22. Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. (2010). A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 53.2:372—84. doi 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
23. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al. (2005). Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 42.3:641—9. doi 10.1002/hep.20842.
24. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. (2018). The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol*. 11.2:97—102. doi 10.1007/s12328-018-0841-9.
25. Smolka V, Ehrmann JJ, Tkachyk O et al. (2014). Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Cas Lek Cesk*. 153.2:91—97.
26. Sumida Y, Yoneda M. (2018). Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 53.3:362—376. doi 10.1007/s00535-017-1415-1.
27. Tseng PH, Liu CJ, Kao JH et al. (2008). Disease progression in a patient with nonalcoholic steatohepatitis. *J Formos Med Assoc*. 107.10:816—21. doi 10.1016/S0929-6646(08)60196-5.
28. Ued Fda V, Weffort VR. (2013). Antioxidant vitamins in the context of nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 31.4:523—30. doi 10.1590/S0103-05822013000400016.
29. Valenti L, Alisi A, Galmuzzi E et al. (2010). I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *52.4:1274—80*. doi 10.1002/hep.23823.
30. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 15.1:11—20. doi 10.1038/nrgastro.2017.109.

Сведения об авторах:

А.Е. Абатуров

Т.А. Крючко

Е.Л. Кривуша

О.А. Пода

Статья поступила в редакцию